

омпонентов препарата, ей или другими аллергическими еняют эффективную контрацепцию. ирирующие заболевания составляет 200 мг. При ий, бессонница, головокружение, ны осложнения со стороны ложений целекоксиб следует **лекарственными средствами:** уретиков и гипотензивных ероральный селективный



А.В. Курята, д.м.н., М.М. Гречаник, кафедра госпитальной терапии № 1 и профпатологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Проблема лечения суставной боли: фокус на безопасность

Рост патологии опорно-двигательного аппарата одновременно с нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы является актуальной проблемой современной медицины, с учетом постарения населения. Заболевания опорно-двигательного аппарата занимают третье место в структуре заболеваемости старшего поколения вслед за сердечно-сосудистой патологией и болезнями дыхательной системы. На долю пожилых людей приходится до 80% суставной патологии и более 60% ревматических заболеваний. Причем наиболее распространенной суставной патологией у пожилых и старых людей является остеоартроз. В Украине частота встречаемости остеоартроза составляет 500 человек на 100 тыс. населения. Клинические проявления остеоартроза отмечаются у 6,4-12% населения. По данным популяционных исследований, распространенность остеоартроза колеблется от 4,2 до 22,6%, достигая 50% у лиц старше 35 лет и приближаясь к 80% у лиц старше 55 лет. При различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата боль является одним из ведущих клинических синдромов, распространенность которого определяет высокую актуальность и социальную значимость данной проблемы. Давно известна связь боли и воспаления. Незаменимыми для подавления воспаления, боли и лихорадки до сегодняшнего дня по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Терапевтическая активность НПВП связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления благодаря участию в метаболизме арахидоновой кислоты, а именно угнетению активности циклооксигеназы (ЦОГ). Этот фермент катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ) и тромбоксан. Анальгезирующее действие НПВП опосредовано несколькими механизмами, однако в основном связано с угнетающим влиянием на синтез простагландинов: ПГ E2, ПГ F2, ПГ I2, вызывающих гипералгезию путем повышения чувствительности ноцицепторов к химическим и механическим стимулам.

Одним из новых этапов в изучении механизма действия НПВП явилось открытие двух изоформ ЦОГ – конститутивной ЦОГ-1 и индуцибельной ЦОГ-2. Они отличаются по ряду параметров, в частности по локализации в тканях и функциональной способности. ЦОГ-1 присутствует в различных количествах практически во всех тканях и регулирует образование простагландинов, которые обеспечивают нормальную функциональную активность клеток, а именно синтез простагличина эндотелиальными клетками и клетками слизистой оболочки желудка (цитопротекторный эффект), тромбоксана А2 тромбоцитами (агрегация тромбоцитов), ПГ E2 и простагличина почками и др. (рис. 1).

ЦОГ-2 в норме практически не выявляется, но ее уровень возрастает в десятки и сотни раз при воспалении. Вместе с тем в некоторых тканях она играет роль физиологического фермента (ЦНС, почки, костная ткань, репродуктивная система), находясь в очень низкой концентрации. ЦОГ-2 обуславливает синтез ПГ, которые участвуют

в воспалении, митогенезе, клеточной пролиферации и деструкции. Мощными индукторами активности ЦОГ-2 являются интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста.

Исследования показали, что ингибиторы ЦОГ-2 (в частности, целекоксиб) уменьшают общее (системное) образование простагличина, который подавляет агрегацию тромбоцитов и является вазодилатором (оцененное по уровню экскреции его метаболитов с мочой). Соответственно, был сделан вывод, что в нормальных условиях (в здоровом сосуде) в клетках эндотелия индуцируется выработка ЦОГ-2 и эта изоформа ЦОГ определяет уровень синтеза простагличина в организме (McAdam B.F. et al., 1999).

В то же время существует мнение, что и ЦОГ-1 может быть, в свою очередь, вовлечена в синтез провоспалительных ПГ (Magtel-Pelletier J. et al., 2003). Полученные данные показали, что ЦОГ-1 и ЦОГ-2 играют различную (хотя и перекрещивающуюся) роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека (Насонов Е.Л., 2001, 2003). Это позволило классифицировать ненаркотические анальгетики не по их химическим свойствам, а по фармакологическим (ЦОГ-зависимым) механизмам действия (табл.).

Основным требованием для НПВП, предъявляемым в мире, является не только эффективность, но и безопасность данной лекарственной терапии. Токсические эффекты НПВП обусловлены угнетением активности ЦОГ-1 и нарушением синтеза ПГ в слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почках, эндотелии и тромбоцитах.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают меньшим спектром побочных эффектов и лучшей переносимостью.

При приеме НПВП проводится оценка прежде всего гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений. Следует отметить, что в последние годы подход к оценке патологии ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП, коренным образом изменился. Если раньше областью основного внимания было развитие так называемой НПВП-гастропатии, характеризующейся повреждением верхних отделов ЖКТ, то сейчас исследователи в качестве параметра безопасности рассматривают состояние всей пищеварительной трубки. Установлено, что пациенты, применяющие НПВП, подвержены повышенному риску осложнений со стороны нижнего отдела ЖКТ. Энтеропатии могут встречаться у более 60% больных, длительно принимающих эту группу препаратов. Поражения нижних отделов ЖКТ могут составлять до 40% серьезных гастроинтестинальных осложнений НПВП-терапии. Причем нередко данная патология проявляется малозаметной кровопотерей, источником которой могут быть трудно диагностируемые изменения слизистой тощей кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии. НПВП могут способствовать рецидивам или возникновению язвенного колита и болезни Крона.

Пожилый возраст является наиболее значимым фактором риска у пациентов. Распространенность гастропатий при этом превышает частоту эрозий и язв у больных гастроэнтерологического профиля. Это обусловлено бессимптомным течением гастропатии, частой сопутствующей патологией (артериальная гипертензия (АГ), скрытая сердечная, почечная и печеночная недостаточность) и полипрагматией. Доля пациентов в возрасте старше 60 лет с кровотечением и перфорацией, вызванными приемом данных препаратов, составляет 70%, и по некоторым данным 90% смертей от этих осложнений наблюдается у больных старшей возрастной категории.

В 2010 г. были опубликованы результаты РКИ CONDOR, которое является одним из наиболее ярких и ожидаемых научных событий последних лет. Эта масштабная работа, проведенная в 196 центрах 32 стран мира, объективно доказала преимущество НПВП с выраженной селективностью по отношению к ЦОГ-2 над неселективным НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Ответ на этот вопрос был получен именно с точки зрения современного комплексного подхода к оценке состояния всего пищеварительного тракта, включая кровотечения или перфорации в нижнем отделе ЖКТ (тонкая/толстая кишка). Вторичными целями исследования являлось определение безопасности и переносимости целекоксиба в сравнении с комбинацией диклофенака и омепразола. В ходе этого исследования 4481 больной с ревматоидным артритом или остеоартрозом, имеющий факторы риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст



А.В. Курята

старше 60 лет), в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Согласно полученным данным комбинация «традиционного» НПВП и ИПП отчетливо уступала по своей безопасности селективным НПВП в отношении клинически значимых событий верхнего и нижнего отделов ЖКТ (рис. 2).

В итоге, случаи клинически значимых событий верхнего и нижнего отделов ЖКТ составили: 0,9% (20/2238) в группе целекоксиба, 3,6% (81/2246) в группе диклофенака и омепразола. Отношение шансов диклофенак/целекоксиб 4,32 (p<0,0001). Количество серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании комбинации оказалось достоверно выше: язвы желудка/двенадцатиперстной кишки возникли у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия – у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ (p<0,001) потребовалась 8 и 6% пациентов соответственно.

В исследовании также была проведена оценка побочных эффектов, предусмотренных протоколом. С октября 2005 г. серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления проверялись независимым центральным комитетом. Центральным комитетом в качестве первичных (острый инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины) признаны 11 событий: 6 – в группе ЦОГ-2 против 5 – в группе НПВП и ИПП.

Высокий уровень заболеваемости АГ и широкая распространенность применения НПВП наряду с антигипертензивными препаратами приводят к повышению артериального давления (АД) у этой категории больных. Такие НПВП, как индометацин, пироксикам и напроксен в средних дозах и ибупрофен в высокой дозе, обладают способностью снижать эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков (фуросемид, гипотиазид), бета-адреноблокаторов, празозина. НПВП не оказывают влияния только на эффективность блокаторов кальциевых каналов, однако это сочетание повышает риск язвенных кровотечений.

Негативное действие НПВП на АД в основном определяется снижением синтеза простагличина E2 и простагличина, играющих важную роль в регуляции почечного кровотока.

По данным Р. Minuz и соавт. (1995), 3-дневный прием 1200 мг ибупрофена у больных с выраженной (но контролируемой лекарственной терапией) АГ приводит к повышению систолического и диастолического АД (САД и ДАД).

У нормотензивных пациентов прием НПВП преимущественно не вызывает повышения АД. Однако у страдавших АГ больных необходимость приема НПВП в течение длительного времени может стать серьезной проблемой.

Большой интерес представляет работа William B. White и соавт., которые оценивали влияние целекоксиба в дозе 400 мг/сут и плацебо на уровень АД (по данным суточного мониторингирования). Исследуемую группу составили 178 пациентов, которые получали эффективную антигипертензивную терапию (лизиноприл 10-40 мг/сут). Через 4 нед наблюдения не было отмечено

Продолжение на стр. 44.

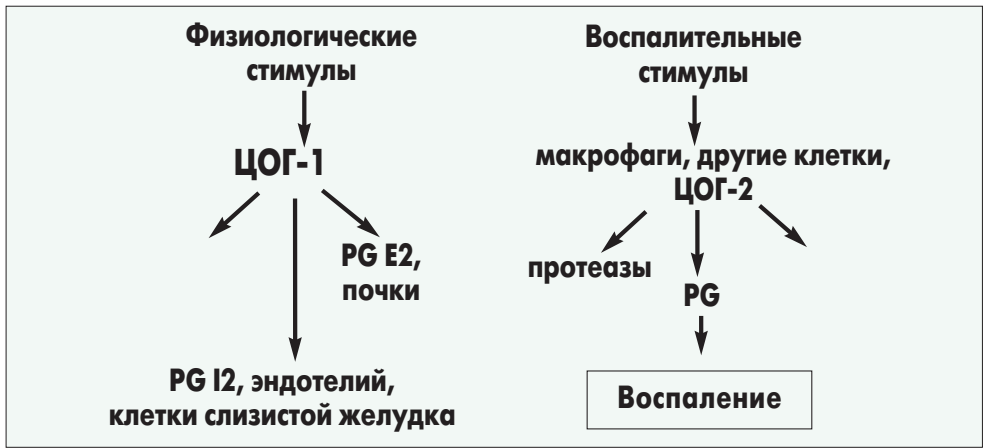


Рис. 1. Механизм ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Таблица. Классификация ненаркотических анальгетиков по фармакологическим (ЦОГ-зависимым) механизмам действия	
Группа	Препарат
Неселективные ингибиторы ЦОГ	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	АСК в низких дозах (низкие дозы не обладают противовоспалительной и анальгезирующей активностью)
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Коксибы: целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб

А.В. Курята, д.м.н., М.М. Гречаник, кафедра госпитальной терапии № 1 и профпатологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Проблема лечения суставной боли: фокус на безопасность

Продолжение. Начало на стр. 43.

достоверной отрицательной динамики АД, как в основной, так и в контрольных группах — изменение САД в среднем составило $2,6 \pm 0,9$ и $1,0 \pm 1,0$, а ДАД — $1,5 \pm 0,6$ и $0,3 \pm 0,6$ мм рт. ст. соответственно. При этом соотношение больных, у которых при контрольном суточном мониторинговании АД отмечалось его повышение в среднем более 5 мм рт. ст., оказалось одинаковым.

В исследовании CRESCENT оценивали влияние целекоксиба на АД у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Наблюдалось 411 пациентов с остеоартрозом и сахарным диабетом второго типа, имеющих контролируемую АГ. Участники в течение 6 нед принимали целекоксиб в дозе 200 мг, рофекоксиб 25 мг или напроксен 1000 мг/сут. Дестабилизация АГ (среднее повышение САД выше 135 мм рт. ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена у 16% больных, напроксена — у 19% пациентов, а рофекоксиба у 30%. Таким образом, целекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности — напроксен.

Закономерно возникает вопрос: все ли НПВП одинаковы по кардиобезопасности?

Анализируя исторические аспекты сердечно-сосудистых событий применительно к рофекоксибу, известно, что Управление по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) утвердило этот препарат в мае 1999 г. С этого времени он широко применялся, им воспользовались около 80 млн больных. Исследованием VIGOR, в котором изучались гастроинтестинальные последствия приема рофекоксиба, была впервые поставлена под сомнение его безопасность. Исследование выявило частоту возникновения инфаркта миокарда (ИМ) в группе рофекоксиба в 5 раз выше по сравнению с группой напроксена. Были начаты новые длительные исследования для получения дополнительных данных о риске сердечных приступов и инсультов при длительном применении рофекоксиба. В одном из метаанализов, включивших данные рандомизированных исследований (с общим количеством пациентов 25 273 человека), рофекоксиб сравнивался с другими НПВП или с плацебо. За первичную конечную точку принимался ИМ. 30 сентября 2004 г. компания-производитель добровольно отозвала с рынка препарат Vioxx (рофекоксиб). Это было связано с увеличением частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне терапии рофекоксибом (в 5 раз по сравнению

с контрольными группами). По данным метаанализа РККИ (n=33 763), в которых целекоксиб в дозе от 200 до 800 мг/сут применялся для лечения боли, риск кардиоваскулярных катастроф при использовании этого представителя коксибов не превышал аналогичный для неселективных НПВП (н-НПВП). Суммарно сердечно-сосудистые осложнения возникли на фоне приема целекоксиба и НПВП у 0,96 и 1,12% больных, из них острая коронарная смерть — у 0,21 и 0,41% пациентов, ИМ — у 0,57 и 0,34% участников, а ишемический инсульт — у 0,18 и 0,34% соответственно.

На популяционном уровне у лиц, принимающих целекоксиб (так же, как на фоне приема любых других НПВП, включая напроксен), отмечается более высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем у людей, не получавших каких-либо препаратов из этой группы. Однако этот риск несколько ниже в сравнении с мелоксикамом и нимесулидом.

Два международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования The Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) и Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) изучали возможность профилактики рецидивов образования железистых полипов в толстом кишечнике с помощью длительного приема рофекоксиба (25 мг/сут, n=1287) и целекоксиба (200 мг дважды в сутки, n=685 и 400 мг дважды в сутки, n=671) соответственно. В исследовании APPROVe было включено 2586 пациентов с анамнезом колоректальной аденомы, 1287 из которых был назначен рофекоксиб 25 мг в день и 1299 из которых получили плацебо. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события были определены как критический и некритический ИМ, нестабильная стенокардия, внезапная смерть от сердечной причины, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферический артериальный тромбоз, периферический венозный тромбоз и легочная эмболия. Пациенты наблюдались в течение примерно трех лет. Через 18 мес терапии достоверная разница в сердечно-сосудистых событиях была найдена между пациентами, которым назначался рофекоксиб, и теми, кто получал плацебо. У 45 больных, использовавших рофекоксиб, отмечены серьезные сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт и инсульт, по сравнению с 25 пациентами, получавшими плацебо. Третье исследование оценивало безопасность 10-дневного применения ингибиторов ЦОГ-2 (внутривенного парекоксиба и перорального вальдекоксиба по сравнению с плацебо) в раннем послеоперационном периоде

у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием рофекоксиба был связан с существенно более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (3,6% против 2,0% в группе плацебо; относительный риск (ОР) составил 1,92 при 95% доверительном интервале (ДИ) 1,19-3,11; p=0,008). При этом основной вклад внесли случаи острых коронарных синдромов (ОР 2,8) и цереброваскулярных ишемических событий (ОР 2,32). Прием целекоксиба в исследовании APC также сопровождался более частым и дозозависимым достижением конечной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, сердечная недостаточность). В группе пациентов, принимавших 800 мг/сут целекоксиба, частота сердечно-сосудистых событий составила 3,4% (ОР 3,4; 95% ДИ 1,4-7,8), при приеме 400 мг/сут — 2,3% (ОР 2,3; 0,9-5,5), при использовании плацебо — 1,0%. На основании этих данных исследование было преждевременно прекращено. Кратковременное применение ингибиторов ЦОГ-2 после АКШ почти в 2 раза увеличивало риск появления побочных явлений (сердечно-сосудистых, почечных, желудочно-кишечных и раневых) в сравнении с плацебо. Частота осложнений в группах вмешательства (парекоксиб внутривенно 3 сут с переходом на пероральный прием вальдекоксиба или плацебо 3 сут с последующим приемом вальдекоксиба) составила 7,4% в каждой против 4,0% в группе контроля (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1-3,2; p=0,02). И хотя общее количество сердечно-сосудистых событий было невелико, их число в группе комбинированной (внутривенной и пероральной) терапии было достоверно выше, чем в группе плацебо (2,0% против 0,5%; p=0,03). Сделан вывод, что как длительное, так и кратковременное (после АКШ) использование ингибиторов ЦОГ-2 повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. Требуется дополнительные крупные исследования для оценки соотношения «риск/польза» в применении препаратов этой группы. В результате исследования был отозван с фармацевтического рынка рофекоксиб и преждевременно прекращено испытание целекоксиба. В то же время под подозрение FDA попал целый класс новых НПВП, широко используемых в различных клинических ситуациях.

Программа MEDAL является первой и самой масштабной клинической программой, направленной на оценку отдаленной тромботической сердечно-сосудистой безопасности эторикоксиба и диклофенака. Первичная цель программы — сравнить сердечно-сосудистую безопасность эторикоксиба и диклофенака 150 мг у пациентов с ОА (эторикоксиб 60 или 90 мг) или РА (эторикоксиб 90 мг) в отношении тромботических событий по результатам анализа комбинированных данных в исследованиях MEDAL, EDGE, и EDGE II. Вторичные цели — сравнить безопасность эторикоксиба и диклофенака только в исследовании MEDAL. Следует отметить, что исследуемая группа была серьезноотягощена кардиоваскулярными факторами риска. При среднем возрасте 63,2 года около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет, по 38% имели 2 и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. В обеих группах примерно 47% больных страдали диагностированной АГ. Тем не менее частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была одинаковой — всего 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 случая на 100 пациентов/лет). Одинаковым оказалось и количество летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями — по 43 случая (0,26%). Общая частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании эторикоксиба была существенно ниже в сравнении с диклофенаком — 1,0 и 1,4% соответственно (p<0,001). В то же время число эпизодов желудочно-кишечных кровотечений и перфораций на фоне приема эторикоксиба и диклофенака было практически одинаковым — 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет. По результатам исследования MEDAL, более высокий уровень застойной сердечной недостаточности отмечен для эторикоксиба в дозе 90 мг по сравнению

с диклофенаком, но разница не была значимой. Таким образом, как и в отношении НПВП-гастропатии, проблема лекарственной патологии сердечно-сосудистой системы прежде всего определяется высокой коморбидностью среди пациентов, нуждающихся в длительной анальгетической терапии. При этом в реальной клинической практике следует учитывать наличие как желудочно-кишечных, так и кардиоваскулярных факторов риска, которые нередко сочетаются.

НПВП обладают и нефротоксичностью — они могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит (аналгетическая нефропатия), при этом включаются почечные механизмы повышения АД (Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2000). По данным двойного слепого РККИ для оценки неблагоприятных событий, связанных с применением целекоксиба и диклофенака у пожилых пациентов с остеоартритом, значительно меньшее число кардиоренальных осложнений отмечено у пациентов в группе целекоксиба в дозе 200 мг 1 раз в день (70/458 vs. 95/458, p=0,039), чем диклофенака в дозе 50 мг два раза в день.

В заключении FDA США, вступившем в силу в 2005 г., по результатам рассмотрения вопросов сердечно-сосудистой безопасности ЦОГ-2 ингибиторов и НПВП (16.02.2005 г., 07.04.2005 г.) оговаривается, что применение всех НПВП противопоказано у больных, недавно перенесших АКШ; группами повышенного риска также являются пациенты с ИБС (имеющие стенокардию или перенесшие ИМ) и цереброваскулярными заболеваниями (перенесшие инсульт или имеющие эпизоды ТИА); все неселективные НПВП и ЦОГ-2 ингибиторы следует применять в наименьших эффективных дозах на протяжении как можно более короткого времени, учитывая задачи лечения у каждого конкретного пациента.

Учитывая риски сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП, были приняты регуляторные решения в ЕС от 7 ноября 2006 г.: ЕМА/CHMP/442130/2006, в которых звучит следующее:

- Принимая во внимание все имеющиеся результаты клинических и эпидемиологических исследований, диклофенак, особенно в высоких дозах (150 мг/сут), может ассоциироваться с повышенным риском артериальных тромботических событий (например, ИМ и инсульта).
- Результаты клинических исследований свидетельствуют, что ибупрофен в высоких дозах (2400 мг/сут) может ассоциироваться с повышенным риском тромботических событий (например, ИМ и инсульта).
- Результаты клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что напроксен (1000 мг/сут) может ассоциироваться с более низким риском артериальных тромботических событий, чем ЦОГ-2 ингибиторы, но небольшой риск не может быть исключен. В целом имеющиеся сведения не подтверждают наличие кардиопротекторного эффекта.
- Для всех остальных неселективных НПВП недостаточно данных для оценки кардиоваскулярного риска. Поэтому повышенный риск не может быть исключен.

Следует помнить о соблюдении некоторых условий назначения НПВП при коморбидности пациентов: назначать НПВП короткими курсами (5-7 дней) при острой боли или воспалении, применять только один НПВП; при наличии факторов риска использовать селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 или омепразол. Решение о назначении препаратов принимает врач, базируясь на результатах оценки сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента.

Анализируя данные исследований, можно сделать вывод, что целекоксиб относительно нейтрален в отношении кардиоваскулярной безопасности в сравнении с другими НПВП и может назначаться больным с патологией опорно-двигательного аппарата.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана при поддержке
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.
Корпорейшн» в Украине.

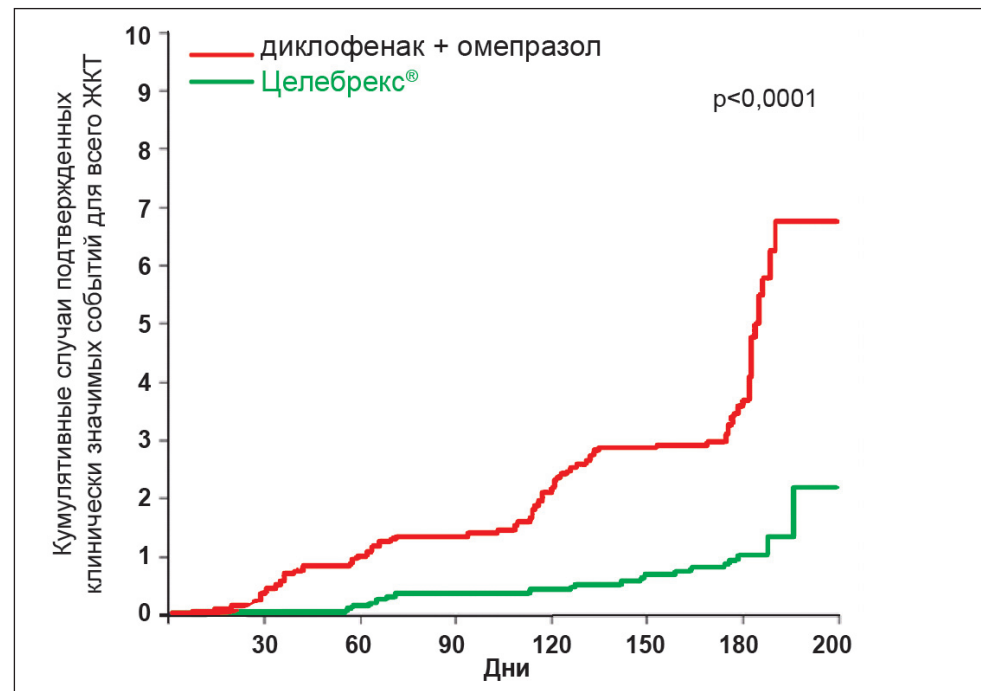


Рис. 2. Кумулятивная динамика случаев клинически значимых событий верхнего и нижнего отделов ЖКТ